

Betegellátó Irgalmas Rend, Budai Irgalmasrendi Kórház, Budapest,¹ ÉKC Új Szent János Kórház és Szakrendelő, II. Belgyógyászat-Diabetológia, Budapest,² Miskolci Egyetem Egészségügyi Kar, Elméleti Egészségtudományi Tanszék, Miskolc³

Hosszú hatású GLP-1-receptor-agonista szokatlan mellékhatása – a gastrointestinalis motilitás klinikai panaszokat okozó csökkenése IDegLira-kezelés során – esetismertetés

Arapovicsné Kiss Krisztina dr.,⁽¹⁾ Borbáth Lilla dr.,⁽¹⁾ Hajós Péter dr.,⁽²⁾ Kis János Tibor dr.,⁽¹⁾ Winkler Gábor dr.^(2,3)

Összefoglalás

A szerzők a hosszú hatású GLP-1-receptor-analógok közé sorolt liraglutid degludekkel kombinált alkalmazása (IDegLira) során észlelt szokatlan, reverzibilis mellékhatás, panaszokat és klinikai tüneteket okozó gastrointestinalis motilitászavar esetét ismertetik. A passage jelentős lassulását kísérő subileusszerű kép a készítmény leállítását követően, konzervatív kezelésre rendeződött. Kiváltásában a fogyókúrás céllal kezdett jelentősen csökkentett energia- és rosttartalmú étrend is közrejátszhatott. Irodalmi adatok szerint a gyomormotilitás lassulása elsősorban a rövid hatású GLP-1-származékok sajátossága, ritkán azonban a hosszú hatású GLP-1-receptor-agonisták esetében is előfordulhat. A bélrendszer tekintetében kevés az ismert hasonló adat. E lehetőség ismerete azért fontos a klinikus számára, mert megfelelő betegoktatással és étrendi útmutatással kialakulása jó eséllyel megelőzhető.

■ **Kulcsszavak:** GLP-1-receptor-agonista, liraglutid, IDegLira, motilitás, perisztaltika

Unexpected adverse event of a long-acting GLP-1-receptor agonist – decreased gastrointestinal motility causing clinical symptoms during IDegLira therapy. A case report

Summary: An unexpected, reversible side effect, decreased gastrointestinal motility causing complaints and clinical symptoms during degludec-liraglutide (IDegLira) treatment are disclosed in the article. The clinical picture resembling the form of a subileus quickly improved with conservative therapy after disrupting the parenteral dosage. In the slowed gastrointestinal motility beside the liraglutide the energy and dietary fiber restricted diet introduced for weight loss could also play a role. Gastric motility is influenced first of all by short acting GLP-1 agonists, however in rare cases it may also be the consequence of long-acting derivatives. Concerning that of the intestinal tract are only few data known. It is therefore worth considering this option, because proper patient education and dietary counseling may prevent this complication.

■ **Keywords:** GLP-1 receptor agonist, liraglutide, IDegLira, motility, peristalsis

DIABETOLOGIA HUNGARICA 27 (Nº4) 263–268. 2019. december

DOI: 10.24121/dh.2019.23

Rövidítések

ASCD: atherosclerotikus keringési megbetegedés (atherosclerotic cardiovascular disease); **CKD:** krónikus vesebetegség (chronic kidney disease); **CRP:** C-reaktív protein; **GLP-1-RA:** GLP-1-receptor-agonista; **HF:** szívelégtelenség (heart failure); **IDegLira:** a degludec-liraglutid fix kombináció (degludec-liraglutide fix combination); **PCT1:** prokalcitonin

A GLP-1-receptor-agonista (GLP-1-RA) csoport terápiába állítása és sajátosságainak megismerése – glukózfüggő inzulin secretagóg hatás, a glukagonszekréció ugyancsak vércukorfüggő gátlása, súlycsökkenés elősegítése, alacsony hypoglykaemia-kockázat – jelentős előrelépést hozott a 2-es típusú cukorbetegség (T2DM) kezelésében.^{1,2,3} Az első, rövidebb (prandialis) hatású, az alkalmazásukat követő étkezés utáni (postprandialis) vércukorszintet erőteljesebben mérséklő származékok mellett megjelentek a hosszú (nem prandialis) hatású változatok is,^{1,2} sőt hamarosan mindkét csoport egy-egy képviselőjének bázisinzulinnal kombinált, fix keverésarányú változata is forgalomba került. A hosszú hatásúak kedvezőbb glikémiás és súlycsökkentő természete mellett kardiiovaszkuláris előnyeiket megerősítő, keringési végpontú prospektív, randomizált vizsgálatok – LEADER,⁴ SUSTAIN-6,⁵ HARMONY Outcomes⁶ – is ismertté váltak. (Az összetett végpont tekintetében a kontroll ágénál kedvezőbb hatást igazolt a dulaglutiddal folytatott REWIND vizsgálat is. Részletes adatai a kézirat leadását követően váltak csak ismertté.)

A készítménycsoport leggyakoribb mellékhatásaként alkalmazásuk kezdetén émelygés, hányás, esetenként hasi diszkomfort panaszok jelentkezhetnek, amelyek azonban kis kezdőadag alkalmazásával ritkák és átmenetiek, s nem teszik szükségessé az adagolás leállítását. Néhány esetben megfigyelték pancreatitis kialakulását is, nagy esetszámú és hosszú követési idejű vizsgálatok, valamint metaanalízisek azonban nem igazolták e szövődmény gyakoribbá válását.^{7,8} Bázisinzulinnal kombinált fix összetételű változataik tulajdonságai és mellékhatás-spektruma az összetevőkével azonos.

Egybehangzó irodalmi adatok szerint a gyomorürülés lassítása a rövid hatású GLP-1-RA-k sajátossága. A hosszú hatású származékok esetében a gyomorfal GLP-1-receptorainak tachyphylaxisa révén e tulajdonság nem érvényesül.^{1,3} A napi egyszer adagolandó liraglutid hatástani sajátosságai alapján nem prandialis származék, hatástartama azonban rövidebb a kifejezetten hosszú hatású, így csak heti egyszeri beadást igénylő változatokénál (felezési idő 10–15 óra vs. 2–7 nap).² Törzskönyvi előíratában szerepel, hogy adagolása során előfordulhat a gyomorürülés kisfokú csökkenése, klinikai panaszokat és tüneteket okozó

passage-lassulással azonban sem saját korábbi esetünkben, sem – kéziratunk elkészültéig – irodalmi közlésekben nem találkoztunk. Nem találtunk ezzel kapcsolatos megfigyelést a degludek inzulinnal kombinált változata tekintetében sem. Ezért tartjuk ismertetésre érdemesnek alábbi esetünket.

Esetismertetés

Az 55 éves férfi beteg 04. 09-én jelentkezett a gasztroenterológiai szakambulancián három napja tartó, övszerű felhasi fájdalom, hányinger és hasmenés miatt. Nem hányt, fekete, véres vagy nyákos székletet negált. Lázát nem mérte, de nem érezte magasabbnak hőmérsékletét. Megelőzően megszokott étrendjét folytatta, számára szokatlan ételt nem fogyasztott, családjában másnak hasonló tünetei nem voltak. Az ambulancián történő jelentkezése előtt nem evett, utolsó rendes étkezése reggel volt. Az utóbbi hetekben fogyókúra céllal szigorú salakmentes és kalóriaszegény diétát tartott.

Anamnézisében 15 éve kórismézett és kezelt hypertonia, valamint ugyanezen idő óta ismert T2DM szerepelt. Bár emelkedett vércukra már jó két éve tudott volt, hyperglykaemiás roszullétéig (vércukor 23 mmol/l, acetonepozitivitás) érdemi kezelésben nem részesült. Akkor, más intézetben napi többszöri inzulinadást kezdtek. Hazabocsátása után megkísérelték orális kezelésre állítását (metformin-gliclazid, majd metformin-vildagliptin), néhány év elteltével azonban vissza kellett térni a napi többszöri inzulinadásra. Ezt követően rendszeres diabetesgondozás alatt állt, szűrővizsgálatai (szemészeti kontroll, mikroalbumin-ürítés, neuropathiavizsgálat) évente megtörténtek. Szövődménye minimális perifériás sensoros neuropathián kívül nem volt ismert, kórelőzményében gyomorürülési zavarra utaló adat, illetve korábbi emésztőszervi megbetegedés nem explorálódott. Elmondta, hogy januárban – az utóbb beszerzett laboratóriumi lelet alapján igazolható reziduális inzulintermelésére (éhomiai szérumszint 2,4 ng/ml [referenciatartomány 0,7–7,1 ng/ml]) való tekintettel – az addigi napi többszöri humáninzulin-adást fokozatosan leépítették, s a metformint megtartva, napi 16 adagolási egységgel kezdve degludec–liraglutid kombinációra (IDegLira) tértek át. Jelentkezése idején, a titrálást kissé lassabban követve, 22 adagolási egységet alkalmazott, napi 2 × 1000 mg metformin szedése mellett. Egyéb gyógyszerei között 1 × 5,0 / 1,25 mg perindopril/indapamid, 1 × 100 mg allopurinol, 1 × 100 mg acetilszalicilsav és 1 × 20 mg atorvastatin szerepelt. Aegrotus beszámolt arról, hogy 107 kg-os testsúlya (magasság: 180 cm, BMI: 33,33 kg/m²) miatt az inzulinkezelés elhagyásakor intenzív fogyókúrába is kezdett, mivel

súlya foglalkozásszerűen űzött fizikai munkájában már nagyon zavarta. Január óta, jelentkezéséig, testsúlya 10 kg-mal csökkent. Székürítése a kezelésváltásig rendezett volt, azóta azonban megváltozott, s a mostanihoz hasonló, de enyhébb intenzitású panaszai többször is jelentkeztek (ám ezeket kezelőorvosának nem jelezte).

Fizikális vizsgálattal az enyhén obesus beteg hasa puha, be-tapintható volt, kóros érzékenységet, illetve rezisztenciát nem tapintottunk. Bélhangjai élénkek voltak, kifejezett loccsanást nem lehetett kiváltani. Bőre nyirkos, hőmérséklete 36,8 °C volt, nyelvét fehéres lepedék vonta be. Egyéb durva körjel-ző eltérés státuszában nem volt, vérnyomása 125/90 Hgmm, pulzusa 89/perc volt. A panaszok és a fizikális vizsgálat banális gastroenteritisre utalt, laboratóriumi leleteiben azonban a gyulladáshoz kapcsolódó paraméterek emelkedése nem volt kimutatható (CRP: 2,22 mg/l, fvs: 8,0 G/l, abszolút neutrofilszám: 4,68 G/l, abszolút lymphocytaszám: 2,11 G/l). A szérum amiláz-, lipáz-szintje normális tartományú, a kalciumtartalom 2,53 mmol/l, a vércukorszint 7,57 mmol/l volt. A hasi ultrahangvizsgálat során steatosis hepatis, minimális cholecysta cholesterosist, valamint jelentősen telt gyomrot és telt, élénkebb perisztaltikát mutató vékonybélkacskokat találtunk. Utóbbiak miatt natív hasi röntgenvizsgálat is történt, amely szintén leírta a sűrűbb bennékel jelentősen telt gyomrot, valamint 1-1 apró vékonybél-nívót néhány, kissé gázosabb vékonybélkacs mellett.

Tekintettel arra, hogy panaszai másnapra metoclopramid-tabletta mellett sem javultak, teltségérzete fokozódott, reggel felvételre került a BIK gastroenterológiai osztályára. Az ekkor levezetett nasogastricus szondán keresztül kevés, barnás gyomornedv ürült. Gyógyszerei közül az IDegLira adagolását elhagytuk, szénhidrát-anyagcsereje teljes carentia mellett, gyógyszeres kezelés nélkül is elfogadható helyzetű volt. Kontroll-leleteiben a CRP jelzetten emelkedetté vált (9,69 mg/l), azonban továbbra is láztalan maradt, a procalcitonin (PCT1) szintje normális tartományban maradt. Leucocytosis nem alakult ki. Mindent összevetve, az infekció mint a panaszok kiváltó oka kizárható volt.

A kontroll natív hasi röntgen a gyomorban már kevesebb folyadékot írt le, az újabb hasi ultrahang viszont a terminális ileum területén ingamozgást végző béltartalmat észlelt, érdemi bélfal-megvastagodás nélkül. Szabad hasúri folyadék nem ábrázolódott, a pancreas régiójában sem volt gyulladásra utaló eltérés. Subileus miatt sebészeti konzíliumra került sor, amely konzervatív kezelést javasolt. Parenterális folyadékpótlás, prokineticum és laxativum adása mellett formált székletet ürített. A szérum amiláz-, lipáz-, PCT1-szintjében emelkedés továbbra sem jelentkezett. Közérzete javult, panaszai megszűntek, és a felvételét követő 5. napon otthonába távozott. Azóta két alkalommal jelentkezett ambuláns ellenőrzésen

szakrendelésünkön. Önkontrollosan mért vércukorértékei napi 2×1000 mg metformin és 140 gramm szénhidrát, 1300 kcal energiataralmú étrend mellett nap közben céltartományban voltak, az éhomi vércukorszint emelkedése miatt azonban kis adag bázisinzulint (detemir, 6 E/nap) kellett indítanunk. Hasi panaszai nincsenek, székürítése keserűvíz használata mellett rendezett. A később elvégzett colonoscopus vizsgálat sem észlelt strukturális eltérést kis polipkezdeményen túl.

Megbeszélés

A GLP-1-RA-k hatástani sajátosságai, glikémiás és azon túlmutató előnyei,^{1,2,10,11} kardio- és nefroprotektív természetük folytán az új kezelési irányelvekben mind nagyobb hangsúlyt kapnak. Az állásfoglalások túlnyomó többségében a T2DM kezelésének korai szakaszában, a metformin utáni kombinációban szerepelnek.^{12,13} Az Amerikai (ADA) és az Európai Diabetes Társaság (EASD) 2018 őszén megújított állásfoglalásában e korai kombinációk első számú választási szempontjaként atherosclerotikus keringési betegség (ASCVD) és/vagy szívelégtelenség (HF), illetve krónikus vese-működési zavar (CKD) fennállásának (vagy hiányának) mérlegelését ajánlja. ASCVD esetén metformin után igazoltan előnyös keringési hatású GLP-1-RA vagy nátrium-glukóz kotranszporter (SGLT)-2 gátló, HF, illetve CKD fennállásakor előnyös keringési hatású SGLT-2-gátló, ellenjavallat/intolerancia esetén igazolt keringési előnnyel rendelkező GLP-1-RA alkalmazását tanácsolja. A kombinációs kezelések korábbi mérlegelési szempontjai – a hypoglykaemia-kockázat csökkentése, a súlycsökkenés elősegítése, a kezeléssel kapcsolatos anyagi terhelés – az új útmutatásban csak e lehetőségek kizárását követően veendő figyelembe.¹⁴

A GLP-1-RA-k természetesen a kezelés későbbi szakaszában is kiemelt helyet kaphatnak, így a többes kombinációkban, valamint az ún. leépítő, új nomenklatúrával de-eszkalációnak nevezett kezelésváltásban is.¹⁵ A GLP-1-RA-k bázisinzulinnal kombinált változatai a terápiás algoritmus valamilyen későbbi helyén szerepelnek, ASCVD fennállásának kiemelt figyelembevétele azonban esetükben is meghatározó szempont.

A de-eszkalációs kezelést az irodalom kettős értelemben használja. Egyfelől, idesorolja azokat a lépéseket, amelyek egy

korábbi, intenzívebb kezelési rendszerről (pl. napi többszöri inzulinadás, többes antidiabetikum-kombináció) valamely egyszerűbbre történő áttérést jelentik (az előző példánál maradvá: visszatérés orális kombinációhoz vagy BOT kezeléshez, hármáról kettős kombinációra).¹⁵ Másfelől, e névvel illeti azon döntéseket is, amikor pl. a veseműködés beszűkülése vagy a fizikai aktivitás fokozódása eredményeként az addigi terápiás adag csökkentése szükséges.¹⁶ Esetünk az elsőként említett körbe tartozik.

Betegünk diabetesének első kezeléseként – a fent részletezett okok folytán – napi többszöri inzulinadást kellett indítani. Az orális kezelésre történő korábbi visszatérés – étrendi, együttműködési okokból – nem járt sikerrel, az újra bevezetett inzulinadás mellett azonban példásan kooperálónak vált. Testsúlya időközben 110 kg-ra nőtt. Ennek és a reziduális inzulinszekréció kimutathatóságának alapján döntöttünk az inzulin leépítése, metformin, majd kiegészítése mellett, IDegLira bevezetése mellett.

A napi többszöri inzulinadás leépítésének utolsó lépéseként maradt a bázisinzulinként adagolt detemir. Ennek elhagyására az éhomi vércukorszint emelkedését észleltük, amit metformin-monoterápia nem védett ki. Ezért választottuk a bázisinzulin-liraglutid kombinációt liraglutid önmagában történő bevezetése helyett.

A liraglutidot egyes felosztások hatástartama alapján intermedier, mások hosszú – de a heti egyszer adagolandó változatokat ultrahosszú – hatásúként említik.^{1,17} Ennél lényegesebb, hogy az alkalmazásával kapcsolatos gastrointestinalis mellékhatásként a leírások többségében a nausea, a vomitus és a hasi diszkomfortérzés (hasi distensio, flatulentia) szerepel hangsúlyosan.^{3,8,9,17} A liraglutid törzskönyvi előírata ritka lehetőségként felsorolja ugyan bélpaszszázavar előfordulását,⁹ s az IDegLira előíratában is olvasható székrekedés kialakulása,¹⁸ a gyomor-bélműködés lassulásának lehetőségére a napi gyakorlatban eddig kevesebb figyelem irányult. Kiemelt figyelmet elsősorban a GLP-1-RA-k, köztük a liraglutid és a pancreatitis,^{3,7,8,17,19} valamint a pancreastumor lehetséges kapcsolata kapott.²⁰ (Kauzális összefüggés az eddigi adatok ismeretében kizárható volt.)

A kevésbé hangsúlyos említésnek az lehet a magyarázata, hogy a GLP-1-RA-kkal kapcsolatos első ismertetések, majd a prandialis hatásának tartott

változatok megjelenése a rövid hatású származékok gyomorürülést lassító hatásáról (és egyidejűleg, a hosszú hatástartamúak esetében a már említett tachyphylaxisról) szóltak. A gyomorürülés kismértékű elhúzódása késlelteti a szénhidrátok felszívódását (e tekintetben a vékonybél jelentősége kétségtelenül kisebb). Az irodalomban ismertek szórványközlések, a liraglutidnak a felső gastrointestinalis traktus, a nyelőcső és a gyomor,²¹ illetve a duodenum és a distalis vékonybél tranzitidejét kismértékben megnyújtó hatásáról.²² (Mi több, igaz állatkísérletes megfigyelésben, egéren, a heti egyszer adagolandó albiglutid esetében is kimutatható volt a gyomorürülés lassulása²³ és a heti egyszer adandó szemaglutid tekintetében is ismert hasonló humán megfigyelés.²⁴) Ezek ismeretében felmerül a gyomorfalli GLP-1-receptorok szokásosan említett tachyphylaxisának újragondolása (de ennek részletezése meghaladja munkánk kereteit).

A bemutatotthoz hasonló, panaszokat és subileusra emlékeztető tüneteket utánzó körleírással az áttanulmányozott irodalomban nem talákoztunk. Kéziratunk egyik lektora hívta fel figyelmünket egy 2012-ben megjelent közleményre, liraglutid-monoterápia során két betegen észlelt paralyticus ileus ismertetésére. Sajnos e közleménynek csak az összefoglalása – és irodalomjegyzéke – angol nyelvű, maga a cikk japán nyelven íródott. Az absztrakt mindkét eset spontán oldódásáról számol be a készítmény elhagyását követően.²⁵

Hasonló szövődmény saját gyakorlatunkban sem fordult korábban elő. Betegünknel a klinikai kép létrejöttében szerepet játszhatott az IDegLira bevezetésével egyidejűleg, fogyókúra céllal kezdett étrendváltoztatás, az energiatartalom (és kíséretében az élelmirost-bevitel) jelentős csökkentése. Jól ismert, hogy a normális bélperisztaltika egyik legfontosabb szabályozó tényezője a bélfalli feszülés, ami szoros összefüggésben áll a táplálék-salakanyag- (és rost-) tartalmával. A két tényező, a GLP-1-RA és az étrendváltoztatás együtt eredményezhette a hirtelen jelentkező tünetegyüttest. Elképzelésünket támasztja alá az is, hogy a panasz nem az IDegLira-kezelés kezdeti szakaszában jelentkezett, csak később, amikor az energiabevitel csökkenését az elért súlyleadás is már meggyőzően tükrözte, valamint hogy a panaszok enyhébb formában korábban is jelentkeztek, de azokat a páciens még uralhatónak tartotta.

Munkánkban mindvégig a GLP-1-RA okozta mellékhatásról írtunk, noha valójában GLP-1-RA–bázisinzulin kombináció, IDegLira alkalmazásáról volt szó. Ez kétségtelen tény, a bázisinzulinok – így a degludek – gastrointestinalis motilitást érdemben befolyásoló természetére azonban nincsen adat, míg a GLP-1-RA-származékokra igen. Továbbá, nem vizsgáltuk a gyomorürülés változását a metformin–bázisinzulin kombinációra történt áttérés után. Ez sem tagadható. Döntésünket az indokolta, hogy nem történt ilyen, kvantált adatot szolgáltató vizsgálat az akut panaszok fennállásakor sem (a motilitás lassulását azonban hasi ultrahang- és rtg-vizsgálat kvalitatíve alátámasztotta). Más részről, az elvégzését indokoló, klinikailag megerősíthető gyomorürülési, illetve bélpassage-zavar a kezelésváltás óta nem állt fenn. Betegünk jelenleg rendezett anyagsere-állapotú, panaszmentes.

Esetbemutatásunk célja az volt, hogy felhívjuk a figyelmet a liraglutid – de talán megköcköztatható, tágabb értelemben a GLP-1-RA-k – alkalmazásának egy lehetséges, eddig kevesebb figyelmet kapó mellékhatására (ami a fix kombinációs változatok adását is kísérheti). A betegek figyelmét fel kell hívni a megfelelő rostbevitel szükségességére, az étrend dietetikus útmutatásával történő megtervezésének jelentőségére. Segítségével mind a várt glikémiás hatás, mind a súlyleadás is eredményesebb lehet, s jó esély kínálkozik a leírt mellékhatás elkerülésére.

Irodalom

1. Winkler G: A hosszú és rövid hatású GLP-1-receptor-agonisták áttekintése. A heti egyszeri adagolású GLP-1-receptor-agonista dulaglutid (Trulicity®) helye a 2-es típusú diabetes kezelésében. *Diabetologia Hungarica* 2016; 24(2): 99-116.
2. Winkler G: A hosszú hatású GLP-1-receptor agonisták helye a 2-es típusú diabetes kezelésében – a jelen hazai lehetőségek. *Diabetologia Hungarica* 2019; 27(2): 91-100. doi:10.24121/dh.2019.8
3. Aroda VR: A review of GLP-1-receptor agonists: evolution and advancement, through the lens of randomised controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(Suppl. 1): 22-33. doi:10.1111/dom.13162
4. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al.: Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311-322. doi:10.1056/NEJMoa1603827
5. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al.: Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1834-1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141
6. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, Jones NP, et al.: Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392(10157): 1519-1529. doi:10.1016/S0140-6736(18)32261-X
7. Storgaard H, Cold F, Gluud LL, Vilsbøll T, Knop FK: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(6): 906-908. doi:10.1111/dom.12885
8. Monami M, Nreu B, Scatena A, Cresci B, Andreozzi F, Sesti G, et al.: Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): data from randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(9): 1233-1241. doi:10.1111/dom.12926
9. Victoza, INN-liraglutide – European Medicines Agency – Europa EU. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/victoza-epar-product-information_en.pdf
10. Cai X, She M, Xu M, Chen H, Li J, Chen C, et al.: GLP-1 treatment protects endothelial cells from oxidative stress-induced autophagy and endothelial dysfunction. *Int J Biol Sci* 2018; 14(12):1696-1708. doi:10.7150/ijbs.27774
11. Muskiet MHA, Tonneijck L, Smits MM, van Baar MJB, Kramer MHH, Hoom EJ, et al.: GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13(10): 605-628. doi:10.1038/nrneph.2017.123.
12. Gaál Zs, Gerő L, Hidvégi T, Jermendy G, Kempler P, Winkler G et al (szerk.: Jermendy Gy): Egészségügyi szakmai irányelv – A diabetes mellitus kórismzéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban. *Diabetologia Hungarica* 2017; 25(1): 3-77.
13. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al.: Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management. *Endocr Pract* 2019; 25(1): 69-100. doi:10.4158/CS-2018-0535
14. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al.: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41(12): 2669-2701. és *Diabetologia* 2018; 61(12): 2461-2498. (párhuzamos közlés) doi:10.2337/dci18-0033

15. Qaseem A, Wilt TJ, Kansagara D, Horwitch C, Barry MJ, Forciea MA for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians: Hemoglobin A1c targets for glycemic control with pharmacologic therapy for nonpregnant adults with type 2 diabetes mellitus: a guidance statement update from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2018; 168(8): 569-576. doi:10.7326/M17-0939
16. Neumiller JJ, Alicic RZ, Tuttle KR: Therapeutic consideration for antihyperglycemic agents in diabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(8): 2263-2274. doi:10.1681/ASN.2016121372
17. Hinnen D: Glucagon-like peptide 1 receptor agonists for type 2 diabetes. *Spectrum Diabetes* 2017; 3: 202-210. doi:10.2337/ds16-0026
18. Xultophy – European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xultophy-epar-product-information_en.pdf
19. Saisho Y: Incretin-based therapy and pancreatitis: accumulating evidence and unresolved questions. *Ann Transl Med* 2018; 6(7): 131. doi:10.21037/atm.2018.02.24
20. Pinto LC, Falchetta MR, Rados DV, Leitão CB, Gross JL: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatic cancer: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Sci Rep* 2019; 9(1): 2375. doi:10.1038/s41598-019-38956-2
21. Modi R, Rye P, Cawsey S, Birch DW, Sharma AM: Liraglutide effect on upper gastrointestinal investigations: implications prior to bariatric surgery. *Obesity Surgery* 2018; 28(8): 2113-2116. doi:10.1007/s11695-018-3249-1
22. Nakatani Y, Maeda M, Matsumura M, Shimizu R, Banba N, Aso Y, et al.: Effect of GLP-1-receptor agonist on gastrointestinal tract motility and residue rates as evaluated by capsule endoscopy. *Diabetes & Metab* 2017; 43(5): 430-437. doi:10.1016/j.diabet.2017.05.009
23. Baggio LL, Huang Q, Brown TJ, Drucker DJ: A recombinant human glucagon-like peptide (GLP)-1-albumin protein (Albugon) mimics peptidergic activation of GLP-1-receptor-dependent pathways coupled with satiety, gastrointestinal motility, and glucose homeostasis. *Diabetes* 2004; 53(9): 2492-2500. doi:10.2337/diabetes.53.9.2492
24. Hjerpsted GB, Flint A, Brooks A, Axelsen MB: Semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays first-hour gastric emptying in subjects with obesity: semaglutide effects on postprandial glucose and lipid metabolism and gastric emptying. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(3): 610-619. doi:10.1111/dom.13120
25. Kitamura T, Otsuki M, Kubo N, Kurashiki Y, Tamada D, Tabuchi Y, et al.: Two cases of paralytic ileus associated with the administration of liraglutide. *J Japan Diab Soc* 2012; 55(12): 982-986.

Közlésre érkezett: 2019. május 16.

Közlésre elfogadva: 2019. október 8.

A levelezésért felelős szerző:

Prof. dr. Winkler Gábor

ÉKC Új Szent János Kórház és Szakrendelő, II.

Belgyógyászat-Diabetológia,

1125 Budapest Diós árok 1-3.

E-mail: gabor.winkler@janoskorhaz.hu